

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Patentschrift
10 DE 196 22 902 C 2

51 Int. Cl.⁷:
A 61 L 15/44
A 61 L 15/58
A 61 K 9/70
A 61 K 9/06

21 Aktenzeichen: 196 22 902.2-45
22 Anmeldetag: 7. 6. 1996
43 Offenlegungstag: 12. 12. 1996
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 23. 5. 2001

DE 196 22 902 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

30 Unionspriorität:
481549 07. 06. 1995 US
73 Patentinhaber:
Alza Corp., Palo Alto, Calif., US
74 Vertreter:
WUESTHOFF & WUESTHOFF Patent- und
Rechtsanwälte, 81541 München

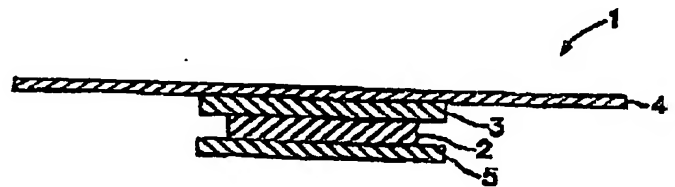
72 Erfinder:
Burkoth, Terry L., Palo Alto, Calif., US; Taskovich,
Lina, Palo Alto, Calif., US; Crisologo, Nieves
Marzan, Sunnyvale, Calif., US; Beste, Russell,
Mountain View, Calif., US; Hamlin, Richard D.,
Newark, Calif., US; Gale, Robert M., Los Altos,
Calif., US; Lee, Eun Soo, Redwood City, Calif., US;
Yum, Su Il, Los Altos, Calif., US

55 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE	38 23 070 A1
US	53 52 456
US	53 14 694
US	50 26 556
US	48 20 720
US	47 64 379
US	47 46 515
WO	89 07 951 A1
WO	87 01 291 A1
WO	92 20 377

54 Zusammensetzung zur Steigerung der Permeation der Haut, welche Glycerinmonolaurat und Laurylacetat umfassen

57 Transdermales therapeutisches System zur Verabreichung wenigstens eines biologisch aktiven Wirkstoffs in einer therapeutisch wirksamen Menge durch Permeation durch die Haut oder Schleimhaut, welche dispergiert in einem Träger enthält:
(a) einen biologisch aktiven Wirkstoff und
(b) eine permeationsverstärkende Menge eines dualen Permeationsverstärkers, wobei die Permeationsverstärker Laurylacetat und ein Monoglycerid umfassen.



DE 196 22 902 C 2

TECHNISCHER BEREICH

Die Erfindung betrifft die Zufuhr bzw. Abgabe von Wirkstoffen oder anderen biologisch aktiven Mitteln über die Haut (transdermal) und insbesondere Verfahren und Zusammensetzungen zur Steigerung der perkutanen Absorption von Wirkstoffen oder anderen Mitteln, wenn sie in Systeme oder Vorrichtungen für die transdermale Zufuhr von Wirkstoffen eingebracht sind. Insbesondere betrifft die Erfindung die Zufuhr von Wirkstoffen über die Haut unter Verwendung eines neuen dualen Permeationsverstärkers, der Glycerinmonolaurat und Laurylacetat umfaßt.

BESCHREIBUNG VON BEGRIFFEN

Wie er hierin verwendet wird, bedeutet der Begriff "durch die Haut bzw. transdermal" eine perkutane Zufuhr bzw. Abgabe eines Wirkstoffes bzw. Mittels durch Haut oder Schleimhautgewebe in den Kreislauf durch topische bzw. äußerliche Applikation.

Wie er hierin verwendet wird, bezieht sich der Begriff "therapeutisch wirksame" Menge oder Rate, auf die Menge oder Rate von Mittel oder Wirkstoff, welche erforderlich ist, um ein gewünschtes therapeutisches Ergebnis zu erreichen.

Wie er hierin verwendet wird, bezieht sich der Ausdruck "vorbestimmter Hautbereich" auf einen definierten Bereich intakter, unverletzter Haut oder Schleimhautgewebe. Dieser Bereich liegt gewöhnlich in der Größenordnung von etwa 5 cm² bis etwa 100 cm².

Wie er hierin verwendet wird, bezieht sich der Begriff "Monoglycerid" auf ein Monoglycerid einer Fettsäure oder eine Mischung von Monoglyceriden von Fettsäuren oder Mischungen davon mit anderen Stoffen, in welchen der Monoglyceridbestandteil wenigstens 50 Gew.-% umfaßt und beispielsweise Glycerinmonolaurat, Glycerinmonooleat und Glycerinmonolinoleat beinhaltet.

Wie hierin verwendet, bezieht sich "Glycerinmonolaurat" auf Glycerinmonolaurat selbst oder eine Mischung von Glyceriden, in welcher Glycerinmonolaurat in der größten Menge vorliegt.

Wie hierin verwendet, bezieht sich "Glycerinmonooleat" auf Glycerinmonooleat selbst oder eine Mischung von Glyceriden, in welcher Glycerinmonooleat in der größten Menge vorhanden ist.

Wie hierin verwendet, bezieht sich "Glycerinmonolinoleat" auf Glycerinmonolinoleat selbst oder eine Mischung von Glyceriden, in welcher Glycerinmonolinoleat in der größten Menge vorhanden ist.

Wie hierin verwendet, bezieht sich der Ausdruck "Wasser absorbierendes Polymer" auf ein hydrophiles Polymer, das dazu fähig ist, Wasser zu absorbieren, und beinhaltet, ist aber nicht beschränkt auf, Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohol und Polyaminoacrylate.

STAND DER TECHNIK

Der transdermale (durch die Haut) Weg parenteraler Zufuhr von Arzneistoffen liefert viele Vorteile und die transdermalen Systeme zum Zuführen einer breiten Vielfalt von Arzneistoffen oder anderen nützlichen bzw. wohlbringenden Mitteln sind in den U.S.-Patenten 3,598,122; 3,598,123; 3,731,683; 3,797,494; 4,286,592; 4,314,557; 4,379,454; 4,435,180; 4,559,222; 4,568,343; 4,573,999; 4,588,580; 4,645,502; 4,704,282; 4,816,258; 4,849,226; 4,908,027; 4,943,435 und 5,004,610 beispielsweise beschrieben, wovon alle durch Bezugnahme darauf hierin enthalten sind. In vielen Fällen wird für Mittel bzw. Wirkstoffe, welche als ideale Kandidaten für eine transdermale Zufuhr bzw. Abgabe erscheinen mögen, gefunden, daß sie eine derart niedrige Permeabilität durch intakte Haut aufweisen, daß sie aus vernünftig bemessenen Vorrichtungen nicht in therapeutisch wirksamen Mengen zugeführt bzw. abgegeben werden können.

Bei einer Bemühung, die Hautpermeabilität zu erhöhen, so daß Mittel bzw. Wirkstoffe in therapeutisch wirksamen Mengen bei therapeutisch wirksamen Raten bzw. Mengen zugeführt werden können, wurde vorgeschlagen, die Haut mit verschiedenen chemischen Stoffen bzw. Chemikalien vorzubehandeln oder das Mittel gleichzeitig in Gegenwart eines Permeationsverstärkers zuzuführen. Verschiedene Stoffe wurden dafür vorgeschlagen, wie in den U.S.-Patenten 3,472,931; 3,527,864; 3,896,238; 3,903,256; 3,952,099; 4,046,886; 4,130,643; 4,130,667; 4,229,826; 4,335,115; 4,343,798; 4,379,454; 4,405,616; 4,746,515; 4,788,062; 4,820,720; 4,863,738; 4,863,970 und 5,378,730, dem britischen Patent 1,011,949 und Idson, "Percutaneous Absorption", J. Pharm. Sci. 64 (1975), 901-924 beschrieben.

Um als nützlich betrachtet zu werden, sollte ein Permeationsverstärker die Fähigkeit besitzen, die Permeabilität der Haut für wenigstens ein und vorzugsweise eine beachtlichen Zahl von Wirkstoffen bzw. Mitteln zu steigern bzw. zu verstärken. Noch wichtiger sollte er dazu fähig sein, die Hautpermeabilität so zu steigern, daß sich die Wirkstoff- bzw. Mittelzufuhrmenge aus einem vernünftig bemessenen System (vorzugsweise 5 bis 50 cm²) bei therapeutischen Niveaus befindet. Zusätzlich sollte der Verstärker bei der Anwendung auf die Hautoberfläche nicht toxisch, bei Langzeitexposition und unter Verschuß nicht reizend und bei wiederholter Exposition nicht sensibilisierend sein. Vorzugsweise sollte er geruchslos und fähig zum Zuführen bzw. Abgeben von Mitteln sein, ohne brennende oder prickelnde Empfindungen zu erzeugen.

Häufig ist es schwierig vorherzusagen, welche Verbindungen als Permeationsverstärker wirken werden und welche Permeationsverstärker für bestimmte Wirkstoffe geeignet sind. Bei systemischen Arzneistoffzufuhrapplikationen kann eine Verbindung, welche die Permeabilität eines Wirkstoffes oder eines Mittels oder einer Familie von Wirkstoffen bzw. Mitteln steigert, nicht notwendigerweise die Permeabilität eines anderen Wirkstoffes bzw. Mittels oder einer anderen Familie von Wirkstoffen bzw. Mitteln verstärken. Daher muß die Verwendbarkeit einer besonderen Verbindung als Permeationsverstärker gründlich untersucht werden.

Das U.S.-Patent 4,954,487 und die europäische Patentanmeldung 0 043 738 offenbaren pharmazeutische Zusammensetzungen, welche eine penetrierende Trägersubstanz, die im wesentlichen aus einer C₁-C₄-Diolverbindung besteht und eine die Zelhülle störende Verbindung enthalten. Laurylacetat wird als eine geeignete, die Zelhülle störende, Verbindung offenbart.

Das U.S.-Patent 5,026,556 offenbart eine Zusammensetzung für die transdermale Zufuhr bzw. Abgabe von Buprenorphin, welche eine Menge von Buprenorphin in einem Träger, der polaren Lösungsmittelstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C₃-C₄-Diolen, C₃-C₆-Triolen und Mischungen davon besteht, und einem polaren Lipidstoff, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Fettalkoholestern, Fettsäureestern und Mischungen davon besteht, umfaßt. Laurylacetat ist als ein geeigneter polarer Lipidstoff offenbart.

Das U.S.-Patent 5,149,538 beschreibt die transdermale Zufuhr bzw. Abgabe eines Opioids. Bevorzugte Permeationsverstärker sind gesättigte und ungesättigte Fettalkohole, Fettalkoholester oder Fettsäuren mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen. Alle die vorher genannten Patente sind durch Bezugnahme darauf in vollem Umfang hierin enthalten.

Die US-A-4,764,379 offenbart transdermale Arzneimittelverabreichungssysteme, die eine Kombination von Glycerolmonolaurat und Ethanol als duales Permeationsverstärkungssystem einsetzen.

Die US-A-5,314,694 betrifft die transdermale Verabreichung von synthetischen und/oder natürlichen Steroidhormonen unter Verwendung eines geeigneten Permeationsverstärkers. Unter anderem werden auch Mischungen von verschiedenen Fettsäureglyceriden als Permeationsverstärker erwähnt, beispielsweise Glycerinmonolaurat und Lauryllactat.

Die US-A-4,820,720 offenbart transdermale Arzneimittelzubereitungen, die Glycerinmonolaurat und Ethanol umfassende duale Permeationsverstärker enthalten.

Die DE-OS 38 23 070 offenbart selbstklebende Heftpflaster zur Abgabe von Arzneimitteln an die Haut. Als permeationsverstärkende Substanzen werden Glycerinmonolaurat, Isopropylmyristat, Polyethylenglycol, Ethyloleat, Diethyltoluamid oder ein spezielles Blockcopolymer genannt.

Die WO 92/20377 offenbart unter anderem ein duales Permeationsverstärkungssystem, das Glycerolmonolinoleat und Ethanol umfaßt.

Die US-A-4,746,515 offenbart die Verwendung von Glycerolmonolaurat zur Haut-Permeationsverstärkung.

Transdermale therapeutische Systeme, die Permeationsverstärkern aus zwei und mehreren Verstärkern umfassen, sind weiterhin bekannt aus US-A-5,352,456, WO 89/07951 und WO 78/01291.

Währenddessen es im Stand der Technik bekannt ist, Permeationsverstärker zu kombinieren, verwendet diese Erfindung eine neue Kombination von Dodecylacetat (Laurylacetat) und Glycerinmonolaurat (GML) und die kombinierte Wirkung ist eine beachtliche und überraschende Verbesserung über die Verwendung von GML oder Laurylacetat allein.

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

Gegenstand der Erfindung ist ein transdermales therapeutisches System zur Verabreichung wenigstens eines biologisch aktiven Wirkstoffs in einer therapeutisch wirksamen Menge durch Permeation durch die Haut oder Schleimhaut, welches dispergiert in einem Träger enthält:

- (a) einen biologisch aktiven Wirkstoff und
- (b) eine permeationsverstärkende Menge eines dualen Permeationsverstärkers, wobei die Permeationsverstärker Laurylacetat und ein Monoglycerid umfassen.

Es wurde gefunden, daß GML, das dafür bekannt ist, die Wirkstoffpermeation in vitro zu steigern, keine gute in vivo/in vitro-Korrelation zeigt. Ergebnisse, welche aus in vivo-Untersuchungen unter Verwendung von GML als Permeationsverstärker abgeleitet sind, haben sich nicht so konsistent erwiesen, wie die Ergebnisse aus in vitro-Tests. Verschnittmittel bzw. zusätzliche Lösungsmittel, wie Lauryllactat, Ethyllactat und Myristyllactat, besitzen alle die Fähigkeit, eine Wirkstoffpermeation wirksam zu verstärken, wenn sie mit GML kombiniert werden. Jedoch zeigen diese Kombinationen von Verschnittmitteln mit GML eine einer Partie von Formulierungen zur anderen inkonsistente Leistung.

Gemäß dieser Erfindung nehmen wir an, daß diese inkonsistente Leistung der Tatsache zugeschrieben werden kann, daß diese Verschnittmittel nicht in einem hohen Reinheitsgrad erhältlich sind. Beispielsweise wurde das Laurylacetat, das in den folgenden Beispielen verwendet wurde, in Form von zwei verschiedenen Mischungen erhalten: Ceraphyl 31 oder ein reineres Lauryllactat (beide von ISP Van Dyk, Bellevue, NJ). Ceraphyl 31 ist eine Mischung aus 50,6% Lauryllactat, 19,1% Myristyllactat, 8,8% Laurylalkohol, 8,3% Palmityllactat, 3,7% Stearyllactat und 3,5% Myristylalkohol. Das reinere Lauryllactat ist als Mischung aus 82,8% Lauryllactat, 11% Lauryllactyllactat und 4% 1-Dodecanol erhältlich.

Zusätzlich zu dem Problem der inkonsistenten Leistung macht es der Mangel, ein Verschnittmittel mit hohem Reinheitsgrad zu erhalten, auch schwierig, das System, in welchem die Mischung verwendet wird, zu charakterisieren. Daher können Verschnittmittel, wie Ceraphyl 31, in Produkten, welche einer behördlichen Aufsicht unterliegen, nicht verwendet werden.

Gemäß dieser Erfindung wurde für Laurylacetat, ein Verschnittmittel, das in hohem Reinheitsgrad erhältlich ist, gefunden, daß es die Probleme der Inkonsistenz und Charakterisierung vermindert oder beseitigt.

Dementsprechend liefert die vorliegende Erfindung eine Stoffzusammensetzung zur Applikation auf eine Körperoberfläche oder Membran, um wenigstens einen Wirkstoff in einer therapeutisch wirksamen Menge durch Permeation durch die Körperoberfläche oder Membran zu liefern bzw. abzugeben, welche wenigstens einen Wirkstoff und eine die Permeation steigernde Menge von Laurylacetat und einem Monoglycerid oder einer Mischung von Monoglyceriden einer Fettsäure umfaßt. Die Erfindung liefert des weiteren ein Verfahren zur transdermalen Koverabreichung eines Wirkstoffes in einer therapeutisch wirksamen Menge, zusammen mit einer die Hautpermeation verstärkenden Menge von Laurylacetat und einem Monoglycerid oder einer Mischung von Monoglyceriden einer Fettsäure. Das Monoglycerid ist vorzugsweise Glycerinmonolaurat.

Dementsprechend ist es ein Aspekt dieser Erfindung, eine Zusammensetzung zur Steigerung der Permeation zur Verwendung in transdermalen Zusammensetzungen, Verfahren und Vorrichtungen zu liefern, welche für die transdermale Koverabreichung eines Wirkstoffes in einer therapeutisch wirksamen Menge mit verbesserter in vivo-Wirksamkeit Sorge tragen.

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung ist es, eine die Permeation verstärkende Zusammensetzung zur Verwendung in transdermalen Zusammensetzungen, Verfahren und Vorrichtungen zu liefern, welche eine Monoglycerid oder ein Verschnittmittel umfassen, wobei das Verschnittmittel stabil und in einem hohen Reinheitsgrad erhältlich ist, wodurch sich Systeme ergeben, welche einfacher charakterisierbar sind.

Ein noch weiterer Aspekt dieser Erfindung ist es, eine die Permeation steigernde Zusammensetzung zur Verwendung in transdermalen Zusammensetzungen, Verfahren und Vorrichtungen zu liefern, welche konsistente Ergebnisse von einer Partie der Formulierungen zur anderen liefern.

Diese und weitere Aspekte und Vorteile dieser Erfindung werden aus der folgenden Beschreibung unter Bezugnahme auf die begleitenden Zeichnungen einfach verstanden werden.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

Fig. 1 ist eine Querschnittsansicht einer Ausführungsform einer einen therapeutischen Wirkstoff zuführenden bzw. abgebenden Vorrichtung, die in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann.

Fig. 2 ist eine Querschnittsansicht einer weiteren Ausführungsform einer einen therapeutischen Wirkstoff zuführenden bzw. abgebenden Vorrichtung, die in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann.

Fig. 3 ist eine Querschnittsansicht einer noch weiteren Ausführungsform einer einen therapeutischen Wirkstoff zuführenden bzw. abgebenden Vorrichtung, die in Übereinstimmung mit dieser Erfindung verwendet werden kann.

Fig. 4 ist eine Querschnitt einer weiteren Ausführungsform einer einen therapeutischen Wirkstoff zuführenden bzw. abgebenden Vorrichtung, die in Übereinstimmung mit dieser Erfindung verwendet werden kann.

Fig. 5 ist ein Diagramm des Flusses von Alprazolam durch Humanepidermis bei 35°C aus Systemen unter Verwendung verschiedener Verstärker.

Fig. 6 ist ein Diagramm eines Flusses von Alprazolam durch Humanepidermis bei 35°C aus Systemen unter Verwendung verschiedener Konzentrationen von GML mit Laurylacetat oder Lauryllactat.

Fig. 7 ist ein Diagramm des Flusses von Testosteron durch Humanepidermis bei 35°C aus Systemen unter Verwendung verschiedener Konzentrationen von GML mit Laurylacetat oder Lauryllactat.

Fig. 8 ist ein Diagramm des Flusses von Oxybutynin durch Humanepidermis unter Verwendung verschiedener Verschnittmittel für GML.

Fig. 9 ist ein Diagramm des Flusses von Testosteron durch Humanepidermis bei 35°C unter Verwendung verschiedener Formulierungen von GML mit Laurylacetat.

VERFAHREN ZUR DURCHFÜHRUNG DER ERFINDUNG

Gemäß der Erfindung wird GML mit Laurylacetat als ein Verschnittmittel bzw. Kolösungsmittel kombiniert, um eine verbesserte Permeationsverstärkermischung zu liefern. Laurylacetat, das in 97 bis 99% Reinheit erhältlich ist, ist als Verschnittmittel für GML wirksam und verstärkt wirksam die Permeation verschiedener Wirkstoffe bzw. Mittel durch die Haut. Die Kombination aus Laurylacetat und GML ist eine potente Permeationsverstärkermischung, die auf die Haut nicht reizend ist, konsistente Ergebnisse liefert und ein System zur Verfügung stellt, das leichter als andere GML/Verschnittmittel-Mischungen, welche Verschnittmittel bzw. Kolösungsmittel geringerer Reinheit verwenden, charakterisiert wird.

Zusätzlich zu seinem höheren Reinheitsgrad besitzt Laurylacetat eine größere Stabilität als Lauryllactat und kann eine größere Menge von GML auflösen, wodurch es ermöglicht, daß eine größere Menge an GML die Haut erreicht. Eine bevorzugte Permeationsverstärkerzusammensetzung dieser Erfindung umfaßt Laurylacetat von 97 bis 99% Reinheit zusammen mit GML. Es ist des weiteren vorzuziehen, daß das Laurylacetat von wenigstens 97% Reinheit in Verbindung mit einem Monoglycerid verwendet wird, das wenigstens 50% des Hauptmonoglyceridbestandteiles enthält und einen Monoestergehalt von wenigstens 51% besitzt.

Es wurde nun gefunden, daß die Kombination von GML und Laurylacetat verwendet werden kann, um wirksam die Permeabilität von Wirkstoffen bzw. Mitteln durch die Körperoberfläche und insbesondere durch die Haut zu steigern. Insbesondere wurde gefunden, daß GML und Laurylacetat die Permeabilität der Haut so steigert, daß therapeutisch wirksame Mittel eines Wirkstoffes bzw. eines Mittels aus vernünftigen bemessenen Vorrichtungen bei therapeutisch wirksamen Mengen zugeführt bzw. abgegeben werden können.

Das System der vorliegenden Erfindung ist vorzugsweise eine Vorrichtung zur transdermalen Zufuhr bzw. Abgabe eines Wirkstoffes, welche eine Matrix umfaßt, die daran angepaßt ist, in einer Wirkstoff- und Permeationsverstärker-Übertragungsrelation mit der Haut oder Schleimhaut angeordnet zu werden. Dieses System muß eine Größe aufweisen, die zur Applikation des Wirkstoffes und des Verstärkers auf einen menschlichen Körper geeignet ist.

Die Brauchbarkeit eines dualen GML/Laurylacetat-Permeationsverstärkers wurde für eine Vielzahl verschiedener Wirkstoff gezeigt, wie das aus den folgenden Beispielen hervorgeht. Es wird angenommen, daß diese Erfindung eine Verwendung in Verbindung mit der Zufuhr bzw. Abgabe von Wirkstoffen innerhalb der breiten Klasse, normalerweise durch Körperoberflächen und Membranen, einschließlich Haut, zugeführten bzw. abgegebenen Wirkstoffe, findet. Im allgemeinen beinhaltet dies therapeutische Mittel in allen der Hauptanwendungsgebiete, einschließlich, aber nicht eingeschränkt auf, ACE-Inhibitoren, Hypophysenvorderlappenhormone, adrenerge Neuronenblocker, Nebennierenrindensteroid, Inhibitoren für die Biosynthese von Nebennierenrindensteroiden, α -adrenerge Agonisten, α -adrenerge Antagonisten, selektiven α -1-adrenerge Agonisten, Analgetika, Antipyretika und entzündungswidrigen Mitteln, Androgenen, lokalen und allgemeinen Anästhetika, Antisuchtmitteln, antiandrogenen, Mittel gegen Herzrhythmusstörungen, Antiasthmamittel, anticholinergische Mittel, Mittel gegen Cholinesterase, Antikoagulationsmittel, antidiabetische Mittel, Durchfall verhütende Mittel, antidiuretische, antiemetische und prokinetische Mittel, antiepileptische Mittel, Gegenöstrogene, Fungizide, Antihypertonika, antimikrobielle Mittel, Mittel gegen Migräne, Antimuskarinmittel, Antitumor-mittel, antiparasitische Mittel, Antiparkinsonmittel, antithrombozyte Mittel, Antiprogesterone, Thyreostatika, Antihu-

stenmittel, antivirale Mittel, atypische Antidepressiva, Azaspirodecandione, Barbiturate, Benzodiazepine, Benzothiadiazide, (β -adrenerge Agonisten, β -adrenerge Antagonisten, selektive β -1-adrenerge Antagonisten, selektive β -2-adrenerge Agonisten, Gallensalze, Mittel, welche das Volumen und die Zusammensetzung der Körperflüssigkeit beeinflussen, Butyrophenone, Mittel, welche die Verkalkung bzw. die Kalkbildung beeinflussen, Calciumkanalblocker, Herz-Gefäßarzneimittel, Catecholamine und sympathomimetische Arzneistoffe, cholinerge Agonisten, Cholinesterase-Reaktivatoren, dermatologische Mittel, Diphenylbutylpiperidine, Diuretika, Mutterkornalkaloide, Östrogene, Ganglienblocker, Ganglien stimulierende Mittel, Hydantoine, Mittel zur Regelung der Magensäure und Behandlung von peptischen Ulci, blutbildende Mittel, Histamine, Histaminantagonisten, 5-Hydroxytryptamin-Antagonisten, Arzneistoffe zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie, Hypnotika und Sedativa, immunitätsbemmende Mittel, Laxativa, Methylxanthine, Monoaminooxidase-Inhibitoren, Nervenmuskelblocker, organische Nitrate, opioide Analgetika und Antagonisten, Pankreasenzyme, Phenothiazine, Progestine, Prostaglandine, Mittel zur Behandlung von psychiatrischen bzw. psychischen Störungen, Retinoide, Natriumkanalblocker, Mittel zur Tonuserhöhung der Muskulatur (Spastizität) und akuter Muskelspasmen, Succinimide, Thioxanthine, thrombolytische Mittel, Schilddrüsenmittel, tricyclische Antidepressiva, Inhibitoren für den tubulären Transport organischer Verbindungen, Arzneistoffe, welche die Uterusmotilität beeinflussen, Vasodilatoren, Vitamine und dergleichen.

Repräsentative Mittel beinhalten beispielsweise und nicht zum Zwecke der Beschränkung Bepridil, Diltiazem, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nitredipin, Verapamil, Dobutamin, Isoproterenol, Carterolol, Labetalol, Levobunolol, Nadolol, Penbutolol, Pindolol, Propranolol, Sotalol, Timolol, Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Esmolol, Metoprolol, Albuterol, Bitolterol, Isoetharin, Metaproterenol, Pirbuterol, Ritodrin, Terbutalin, Alclometason, Aldosteron, Amcinonid, Beclomethasondipropionat, Betamethason, Clobetasol, Clo cortolon, Cortisol, Cortison, Corticosteron, Desonid, Desoximetason, 11-Desoxycorticosteron, 11-Desoxycortisol, Dexamethason, Diflorason, Fludrocortison, Flunisolid, Fluocinolon, Fluocinonid, Fluormetholon, Flurandrenolid, Halcinonid, Hydrocortison, Medrysol, 6 α -Methylprednisolon, Mometason, Paramethason, Prednisolon, Prednison, Tetrahydrocortisol, Triamcinolon, Benoxinat, Benzocain, Bupivacain, Chlorprocain, Cocain, Dibucain, Dyclonin, Etidocain, Lidocain, Mepivacain, Pramoxin, Prilocain, Procain, Proparacain, Tetracain, Alfentanil, Chloroform, Clonidin, Cyclopropan, Desfluran, Diethylether, Droperidol, Enfluran, Etomidat, Fentanyl, Halothan, Isofluran, Ketaminhydrochlorid, Meperidin, Methohexital, Methoxyfluran, Morphin, Propofol, Sevofluran, Sufentanil, Thiamylal, Thiopental, Acetaminophen, Allopurinol, Apazon, Aspirin, Auranofin, Aurothioglucose, Colchicin, Diclofenac, Diflunisal, Etodolac, Fenoprofen, Flurbiprofen, Goldnatriumthiomalat, Ibuprofen, Indomethacin, Ketoprofen, Meclofenamat, Mefenaminsäure, Meselamin, Methylsalicylat, Nabumeton, Naproxen, Oxyphenbutazon, Phenacetin, Phenylbutazon, Piroxicam, Salicylamid, Salicylat, Salicylsäure, Salsalat, Sulfasalazin, Sulindac, Tolmetin, Acetophenazin, Chlorpromazin, Fluphenazin, Mesoridazin, Perphenazin, Thioridazin, Trifluorperazin, Triflupromazin, Disopyramid, Encainid, Flecainid, Indecainid, Mexiletin, Moricizin, Phenytoin, Procainamid, Propafenon, Chinidin, Tocainid, Cisaprid, Domperidon, Dronabinol, Haloperidol, Metoclopramid, Nabilon, Prochlorperazin, Promethazin, Thiethylperazin, Trimethobenzamid, Buprenorphin, Butorphanol, Codein, Dezocin, Diphenoxylat, Drocod, Hydrocodon, Hydromorphon, Levallorphan, Levorphanol, Loperamid, Meptazinol, Methadon, Nalbuphin, Nalmefen, Nalorphin, Naloxon, Naltrexon, Oxybutynin, Oxycodon, Oxymorphon, Pentazocin, Propoxyphen, Isosorbiddinitrat, Nitroglycerin, Theophyllin, Phenylephrin, Ephedrin, Pilocarpin, Furosemid, Tetracyclin, Chlorpheniramin, Ketorolac, Bromcriptin, Guanabenz, Prazosin, Doxazosin und Flufenaminsäure.

Weitere repräsentative Mittel beinhalten Benzodiazepine, wie Alprazolam, Brotizolam, Chlordiazepoxid, Clobazam, Clonazepam, Clorazepat, Demoxepam, Diazepam, Flumazenil, Flurazepam, Halazepam, Lorazepam, Midazolam, Nitrazepam, Nordazepam, Oxazepam, Prazepam, Quazepam, Temazepam, Triazolam und dergleichen; ein Antimuscarinmittel, wie Anisotropin, Atropin, Clidinium, Cyclopentolat, Dicyclomin, Flavoxat, Glycopyrrolat, Hexocyclium, Homatropin, Ipratropium, Isopropamid, Mepenzolat, Methanthelin, Oxyphencyclimin, Pirenzepin, Propanthelin, Scopolamin, Telenzepin, Tridihexethyl, Tropicamid und dergleichen; ein Östrogen, wie Chlorotrianisen, Siethylstilböstrol, Methylöstradiol, Östron, Östronnatriumsulfat, Östropipat, Mestranol, Quinestrol, Natriumequilinsulfat, 17 β -Östradiol (oder Östradiol), semi-synthetische Östrogen derivative, wie Ester von natürlichen Östrogenen, wie Östradiol-17 β -enanthat, Östradiol-17 β -valerat, Östradiol-3-benzoat, Östradiol-17 β -undecenoat, Östradiol 16, 17-hemisuccinat oder Östradiol-17 β -cypionat und die 17-alkylierten Östrogene, wie Ethinylöstradiol, Ethinylöstradiol-3-isopropylsulphonat und dergleichen; ein Androgen, wie Danazol, Fluoxymesteron, Methandrostendolon, Methyltestosteron, Nandrolon, Nandrolondecenoat, Nandrolonphenpropionat, Oxandrolon, Oxymetholon, Stanozolol, Testolacton, Testosteron, Testosteroncypionat, Testosteronenanthat, Testosteronpropionat und dergleichen; oder ein Progestin, wie Etnodioldiacetat, Gestoden, Hydroxyprogesteroncaproat, Levonorgestrel, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Norethindron, Norethindronacetat, Noretynodrel, Norgestrel, Progesteron und dergleichen.

Laurylacetat wurde hier als ein geeignetes Verschnittmittel für GML veranschaulicht. Laurylacetat kann auch als Verschnittmittel zusammen mit anderen Monoglyceriden verwendet werden. Typischerweise waren Monoglyceride als Mischung von Monoglyceriden von Fettsäuren erhältlich, wobei ein Monoglycerid der Hauptbestandteil war, von welchem Bestandteil die Mischung ihren Namen ableitet. Beispielsweise ist ein kommerzielles Monoglycerin ein Glycerinmonooleat (Emerest 2421; Handelsbezeichnung; Emery Division, Quantum Chemical Corp.), das eine Mischung aus Glycerinoleaten mit einem Glycerinmonooleatgehalt von 58 Gew.-% und einem Gesamtmonoestergehalt von 58 Gew.-% ist.

Weitere Beispiele kommerzieller Monoglyceride sind Myverol 1899K-Glycerinmonooleat (Eastman Chemical Products), das einen Glycerinmonooleatgehalt von 61% und einen Gesamtmonoestergehalt von 93% besitzt, und ein Glycerinmonooleat (Myverol 1892K; Handelsbezeichnung), das einen Glycerinmonolinoleatgehalt von 68% und einen Mindestgesamtmonoestergehalt von 90% besitzt. Die Monoester werden aus denen mit 10 bis 20 Kohlenstoffatomen ausgewählt. Die Fettsäuren können gesättigt oder ungesättigt sein und beinhalten beispielsweise Laurinsäure, Myristinsäure, Stearinsäure, Oleinsäure, Linolsäure und Palmitinsäure. Monoglycerid-Permeationsverstärker beinhalten beispielsweise Glycerinmonooleat, Glycerinmonolaurat und Glycerinmonolinoleat.

Systeme zur transdermalen Wirkstoffzufuhr bzw. -abgabe werden typischerweise in Kontakt mit der Haut gehalten unter Verwendung eines Kontaktklebers, d. h. einer Schicht von Klebstoff, die zwischen dem Wirkstoffbehälter des Zufuhr-

systemes und der Haut angeordnet ist. Glycerinmonooleat mit einem Gesamtmonoestergehalt von weniger als etwa 65% steht mit bekannten Klebstoffmaterialien in einem solchen Ausmaß in gegenteiliger Wechselwirkung, daß der Klebstoff nicht dahin wirken kann, eine Zufuhrvorrichtung auf der Haut zu halten. Daher muß, wenn ein Kontaktklebstoff als Teil der Vorrichtung der Erfindung so vorhanden ist, daß ein Permeationsverstärker durch den Klebstoff hindurchtreten muß, und wenn Glycerinmonooleat als der zweite Permeationsverstärker verwendet wird, das Glycerinmonooleat einen Gesamtmonoestergehalt von wenigstens 65% besitzen.

Ein Verabreichen des Wirkstoffes gemäß der Erfindung umfaßt ein Verabreichen des Wirkstoffes in einer therapeutisch wirksamen Menge auf einen Bereich einer Körperoberfläche (z. B. Haut) oder Membran und gleichzeitiges Verabreichen von GML und Laurylacetat auf den Bereich der Körperoberfläche oder Membran in Mengen, welche ausreichend sind, um die Permeabilität des Bereiches für die Wirkstoffformulierung wesentlich zu steigern.

Gemäß der Erfindung werden die GML- und Laurylacetatmischung und der zuzuführende Wirkstoff in eine Wirkstoff- und Permeationsverstärker-Übertragungsbeziehung zur geeigneten Körperoberfläche gebracht, vorzugsweise in einem Träger dafür, und für den gewünschten Zeitraum in der Position belassen. Die Mischung aus Wirkstoff und Permeationsverstärker wird typischerweise in einer physiologisch kompatiblen Matrix oder einem solchen Träger dispergiert, die bzw. der direkt auf die Körperoberfläche oder Haut beispielsweise als Salbe, Gel, Creme, Suppositorium (Zäpfchen) oder Sublingual- oder Buccaltablette angewendet werden kann, die aber bevorzugter aus einer transdermalen therapeutischen Zufuhrvorrichtung verabreicht werden, wie das unten genauer beschrieben wird. Bei Verwendung in Form von direkt auf die Haut aufgetragener Flüssigkeit, Salbe, Creme oder Gel wird es bevorzugt, obwohl nicht erforderlich, die Stelle der Verabreichung abzuschließen. Solche Zusammensetzungen können auch weitere Permeationsverstärker, Stabilisatoren, Farbstoffe, Verdünnungsmittel, Pigmente, Trägersubstanzen, inerte Füllstoffe, Hilfsstoffe, Geliermittel, Vasokonstriktoren und weitere Bestandteile typischer Zusammensetzungen, die im Stand der Technik bekannt sind, enthalten.

Der duale Permeationsverstärker GML/Laurylacetat dieser Erfindung weist eine permeationsverstärkende Wirkung auf den Transport von Wirkstoffen durch Körperoberflächengewebe im allgemeinen, zusätzlich zur Haut, auf. Da jedoch Haut eine der wirksamsten Schranken für die Permeation von Wirkstoffen in den Körper ist, macht sie die Wirkung von GML und Laurylacetat auf die Hautpermeation äußerst nützlich bei einer transdermalen Zufuhr bzw. Abgabe. Die folgende Beschreibung von Ausführungsformen der Erfindung ist daher hauptsächlich darauf gerichtet, eine systemische Zufuhr bzw. Abgabe dieser Wirkstoffe durch Permeation durch die Haut zu verbessern.

Eine Ausführungsform einer Zufuhr- bzw. Abgabevorrichtung über die Haut (transdermal) der vorliegenden Erfindung ist in Fig. 1 veranschaulicht. In Fig. 1 besteht ein Pflaster 1 aus einem Wirkstoff und Permeationsverstärker enthaltenden Reservoir bzw. Speicher (im folgenden "Speicher" genannt) ("Wirkstoffspeicher") 2, der vorzugsweise in Form einer Matrix vorliegt, welche den Wirkstoff und den Verstärker darin dispergiert enthält. Eine undurchlässige Grund- bzw. Trägerschicht 3 ist angrenzend an eine Oberfläche des Wirkstoffspeichers 2 vorgesehen. Eine Klebstoffauflage 4 hält die Vorrichtung 1 auf der Haut und kann zusammen mit oder getrennt von den restlichen Bestandteilen der Vorrichtung hergestellt werden. Bei bestimmten Formulierungen kann die Klebstoffauflage 4 vorzugsweise auf einen zwischen- geschalteten bzw. Kontaktklebstoff aufgebracht sein, wie einer in Fig. 3 gezeigten Klebstoffschicht 28. Die undurchlässige Grund- bzw. Trägerschicht 3 ist vorzugsweise gering größer als der Wirkstoffspeicher 2 und verhindert auf diese Weise, daß die Stoffe im Wirkstoffbehälter 2 in nachteiliger Weise mit dem Klebstoff in der Auflage 4 wechselwirken. Eine abziehbare oder entfernbare Abdeckung 5 ist bei der Vorrichtung 1 ebenfalls vorgesehen und wird kurz vor dem Einsatz der Vorrichtung 1 auf der Haut entfernt.

Fig. 2 veranschaulicht eine weitere Ausführungsform dieser Erfindung, wobei eine Vorrichtung 10 im Einsatz auf der Haut 17 gezeigt ist. Bei dieser Ausführungsform umfaßt die Vorrichtung 10 zur transdermalen Wirkstoffzufuhr bzw. -abgabe einen Speicher 11 für Wirkstoffformulierung/Verstärker aus Mehrfachlaminat mit wenigstens zwei Zonen 12 und 14. Zone 12 besteht aus einem im wesentlichen wie bezüglich Fig. 1 beschriebenen Wirkstoffspeicher. Zone 14 umfaßt einen Permeationsverstärkerspeicher, der vorzugsweise aus im wesentlichen der gleichen Matrix hergestellt ist, die für Zone 12 verwendet wird. Zone 14 umfaßt vollständig dispergiertes GML und Laurylacetat und ist im wesentlichen frei von jeglichem ungelösten Mittel. Eine Steuermembran 13 zur Regelung der Freisetzung- bzw. Abgabemenge der GML/Laurylacetat-Mischung aus Zone 14 in Zone 12 ist zwischen den zwei Zonen angeordnet. Eine (nicht gezeigte) Steuermembran zur Regelung der Abgabemenge des Verstärkers aus Zone 12 in die Haut kann ebenfalls wahlweise verwendet werden und wäre zwischen der Haut 17 und Zone 12 vorgesehen.

Die Steuermembran 13 kann aus durchlässigen, halbdurchlässigen oder mikroporösen Materialien gefertigt sein, welche im Stand der Technik zur Regelung bzw. Kontrolle der Menge von Wirkstoffen in und aus Zufuhr- bzw. Abgabevorrichtungen bekannt sind und eine Permeabilität zum Permeabilitätsverstärker besitzen, die niedriger ist als die des Matrixmaterials von Zone 12. Geeignete Materialien beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf, Polyethylen, Polyvinylacetat und Ethylenvinylacetat-Copolymere.

Ein Vorteil der in Fig. 2 beschriebenen Vorrichtung ist, daß die mit Wirkstoff gefüllte Zone 12 an der Hautoberfläche konzentriert ist, anstelle eines kombinierten Wirkstoff- und Verstärkerspeichers, wie Speicher 2 in Fig. 1. Dies verringert die Menge an Wirkstoff in der Vorrichtung, wobei eine geeignete Versorgung von Permeationsverstärker aufrechterhalten wird.

Über dem Wirkstoffformulierung/Verstärker-Speicher 11, 12 von Vorrichtung 10 ist wie oben bezüglich Fig. 1 beschrieben eine undurchlässige Grund- bzw. Trägerschicht 15 und eine Klebstoffauflage 16 vorgesehen. Des weiteren würde vorzugsweise vor der Verwendung eine (nicht gezeigte) abziehbare Abdeckung auf der Vorrichtung wie bezüglich Fig. 1 beschrieben vorgesehen und vor dem Einsatz der Vorrichtung 10 auf der Haut 17 entfernt werden.

In den Ausführungsformen der Fig. 1 und 2 weist das Träger- oder Matrixmaterial eine ausreichende Viskosität auf, um seine Form ohne Durchsickern bzw. Entweichen oder Fließen beizubehalten. Wenn jedoch die Matrix oder der Träger ein fließfähiges Material niedriger Viskosität ist, kann die Zusammensetzung vollständig in einer durchlässigen oder mikroporösen, die Haut kontaktierenden Membran eingeschlossen sein, wie das aus dem Stand der Technik beispielsweise aus der US-PS 4,379,454 (oben angegeben) bekannt ist.

Eine weitere Ausführungsform ist in Fig. 3 veranschaulicht. Vorrichtung 20 umfaßt einen Wirkstoffspeicher 22, der

sowohl den Wirkstoff als auch den GML/Laurylacetat-Permeationsverstärker enthält. Der Speicher 22 liegt vorzugsweise in Form einer Matrix vor, welche den Wirkstoff und den Verstärker dispergiert darin enthält. Der Speicher 22 ist zwischen eine Grund- bzw. Trägerschicht 24, welche vorzugsweise undurchlässig für sowohl den Wirkstoff als auch die Permeationsverstärkermischung ist, und eine zwischengeschaltete bzw. Kontaktklebstoffschicht 28 gelegt. In Fig. 3 ist der Wirkstoffspeicher 22 aus einem Material, wie einem gummi- bzw. kautschukartigen Polymer, erzeugt, das zur Beibehaltung seiner Form ausreichend viskos ist. Die Vorrichtung 20 haftet auf der Oberfläche der Haut 17 mittels der Kontaktklebstoffschicht 28. Der Klebstoff für die Schicht 28 sollte so ausgesucht werden, daß er kompatibel ist und nicht mit irgendeinem Wirkstoff oder insbesondere dem GML/Laurylacetat-Permeationsverstärker wechselwirkt. Die Klebstoffschicht 28 kann wahlweise Verstärker und/oder Wirkstoff enthalten. Eine (nicht gezeigte) abziehbare Abdeckung ist normalerweise entlang der exponierten Oberfläche der Klebstoffschicht 28 vorgesehen und wird vor dem Einsatz der Vorrichtung auf der Haut 17 entfernt. Bei einer alternativen Ausführungsform ist eine Steuermembran (nicht gezeigt) vorhanden und der Wirkstoffspeicher 22 liegt zwischen Grund- bzw. Trägerschicht 24 und der Mengen-Regulierungsmembran, wobei die Klebstoffschicht 28 auf der der Haut zugewandten Seite der Steuermembran vorliegt.

Verschiedene für die Herstellung der verschiedenen Schichten der transdermalen Vorrichtungen von Fig. 1 bis 3 geeigneten Materialien sind im Stand der Technik bekannt oder in den vorher erwähnten Patenten zu transdermalen Vorrichtungen offenbart, die vorher unter Bezugnahme darauf zum Gegenstand der vorliegenden Beschreibung gemacht worden sind.

Die den Wirkstoff/Permeationsverstärker-Speicher der Fig. 1 bis 3 bildende Matrix kann ein Gel oder ein Polymer sein. Geeignete Materialien sind mit dem Wirkstoff, GML oder weiterem Monoglycerid, Laurylacetat und allen weiteren Bestandteilen bzw. Komponenten in dem System kompatibel. Geeignete Matrixmaterialien beinhalten ohne Beschränkung beispielsweise natürliche und synthetische Gummi oder anderes polymeres Material, verdicktes Mineralöl oder Rohvaselin. Die Matrix ist vorzugsweise polymer und vorzugsweise ein wasserfreies Polymer. Eine bevorzugte Ausführungsform gemäß der Erfindung ist aus Ethylvinylacetat (EVA)-Copolymer vom in der US-PS 4,144,317 beschriebenen Typ hergestellt, und wird vorzugsweise aus denjenigen EVA-Materialien mit einem Vinylacetat (VA)-Gehalt im Bereich von 9 bis 60%, vorzugsweise 28 bis 60% VA ausgewählt. Besonders gute Ergebnisse können unter Verwendung von EVA mit 40% Vinylacetat-Gehalt erhalten werden.

Zusätzlich zu einem Wirkstoff und GML/Laurylacetat, welche für die Erfindung wesentlich sind, kann die Matrix gegebenenfalls Stabilisatoren, Farbstoffe, Pigmente, inerte Füllstoffe, Klebrigmacher, Hilfsstoffe und andere herkömmliche Bestandteile von Vorrichtungen zur transdermalen Zufuhr bzw. Abgabe, wie sie im Stand der Technik bekannt sind, enthalten.

Fig. 4 zeigt eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung. Die Vorrichtung 30 beinhaltet eine Matrix 31, in welcher der Wirkstoff und die GML/Laurylacetat-Permeationsverstärkermischung dispergiert sind, und kann zusätzlich eine Grund- bzw. Trägerschicht 32 beinhalten, um den Wirkstoff darin zu enthalten und dessen Verlust zu verhindern. Die Matrix 31 enthält vorzugsweise, aber nicht notwendigerweise, ein Wasser absorbierendes Polymer, um die Langzeit-Gebrauchsfähigkeit des Matrixsystemes zu verbessern. Eine Abdeckung zur Freisetzung (in Fig. 4 nicht gezeigt) kann ebenfalls beinhaltet sein und wird vor dem Anbringen der Vorrichtung auf die Haut 17 entfernt.

Das Matrixmaterial umfaßt einen hydrophoben druckempfindlichen bzw. selbsthaftenden Klebstoff und umfaßt vorzugsweise einen Polysiloxan-Klebstoff. Die bei der vorliegenden Erfindung nützlichen Wasser absorbierenden Polymere sind im Stand der Technik bekannt und beinhalten beispielsweise Polyvinylpyrrolidon, vernetztes Polyvinylpyrrolidon, Polyaminacrylat und Polyvinylalkohol. Polyvinylpyrrolidon wird bevorzugt.

Die Grund- bzw. Trägerschicht 32 ist eine gummiartige bzw. elastomere dünne Lage oder ein solcher Film, die bzw. der im wesentlichen für den ausgewählten Wirkstoff und Permeationsverstärker undurchlässig ist und eine Dicke von etwa 1 µm bis 100 µm aufweist. Geeignete Grund- bzw. Trägermaterialien sind im Stand der Technik bekannt und beinhalten beispielsweise Polyethylen, Polypropylen, Polyester und Siliconelastomere mit niedriger bis mittlerer Dichte.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des in Fig. 4 gezeigten Matrixsystemes ist die Vorrichtung 30 durch Extrudieren und Kalandrieren der Klebstoffzusammensetzung zwischen zwei unterschiedliche Freisetzungssubstrate hergestellt. Eines dieser Freisetzungssubstrate wird nachfolgend entfernt und das System wird auf eine Grund- bzw. Trägerschicht laminiert.

Die Hot-Melt- bzw. Heißschmelzverarbeitung der Klebstoffzusammensetzung wird durch den Zusatz von Hilfsstoffen zu dem in einem Trägerlösungsmittel gelösten Polysiloxanklebstoff erreicht, welche den Polysiloxanklebstoff plastifizieren können. Das ermöglicht, daß die Hilfsstoffe in dem Lösungsmittel fein verteilt werden. Das Trägerlösungsmittel wird nachfolgend abgedampft, was in einem druckempfindlichen bzw. selbsthaftenden Klebstoff resultiert, der durch die Hilfsstoffe bereits plastifiziert ist. Der Klebstoff kann dann mit zusätzlichen Exzipienten, wie Wirkstoffen und Wasser absorbierenden Polymeren, unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Mischeinrichtungen vermischt werden und nachfolgend bei der Herstellung heißschmelzverarbeitet werden.

Gemäß dieser bevorzugten Ausführungsform sind die plastifizierenden Hilfsstoffe Permeationsverstärker, die dazu fähig sind, den Polysiloxankleber auf eine viel niedrigere komplexe Viskosität zu plastifizieren und die Viskosität beachtlich zu senken. Geeignete komplexe absolute bzw. dynamische Viskositäten für die extrudierbare Klebstoffzusammensetzung liegen im Bereich von 10^2 – 10^6 Pa · s, abhängig von der Verarbeitungstemperatur und dem Schergefälle bzw. Geschwindigkeitsgefälle. Glycerinmonolaurat und Laurylacetat sind die bevorzugten plastifizierenden Hilfsstoffe.

Die Mengen an Wirkstoff, welche in den in den Fig. 1 bis 4 gezeigten therapeutischen Vorrichtungen vorliegen, die erforderlich sind, um eine therapeutische Wirkung zu erreichen, hängen von vielen Faktoren ab, wie der minimal erforderlichen Dosis des bestimmten Wirkstoffes, der Permeabilität der Matrix, der Klebstoffschicht und der Steuermembran, wenn vorhanden, und dem Zeitraum, für welchen die Vorrichtung an der Haut befestigt sein wird. In der Tat besteht keine obere Grenze für die maximalen Mengen an in der Vorrichtung vorhandenem Wirkstoff. Die minimale Menge jedes Wirkstoffes ist durch das Erfordernis bestimmt, daß ausreichende Mengen an Wirkstoff in der Vorrichtung vorhanden sein müssen, um die gewünschte Freisetzungsmenge über den gegebenen Zeitraum der Verwendung aufrechtzuerhalten.

Der Wirkstoff ist im allgemeinen in der Matrix in einer Konzentration im Überschuß der Sättigung dispergiert, d. h. in

Einheit-Aktivität. Die Menge an Überschuß ist durch die beabsichtigte vorteilhafte Lebensdauer des Systemes bestimmt. Der Wirkstoff kann jedoch in ursprünglichen Mengen unter der Sättigung vorliegen, ohne von dieser Erfindung abzuweichen. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in ursprünglich unter der Sättigung liegenden Mengen vorhanden sein, wenn: 1) der Hautfluß des Wirkstoffes ausreichend niedrig ist, so daß die Entleerung des Wirkstoffes aus dem Speicher langsam und klein ist; 2) nicht konstante Zufuhr bzw. Abgabe des Wirkstoffes erwünscht und annehmbar ist und/oder 3) Sättigung des Speichers bei der Verwendung erreicht wird, infolge der Wanderung von Wasser aus der Haut in den Speicher, wo Wasser reichlich verfügbar ist.

Die GML- und Laurylacetat-Mischung ist durch die gesamte Matrix dispergiert, vorzugsweise in einer Konzentration, die ausreicht, um permeationsverstärkende Konzentrationen von Verstärker in dem Speicher während des gesamten erwarteten Verabreichungszeitraums zu liefern.

Bei der vorliegenden Erfindung wird der Wirkstoff durch die Haut oder eine andere Körperoberfläche in einer therapeutisch wirksamen Menge (d. h. einer Menge, die ein wirksames therapeutisches Ergebnis liefert) zugeführt und der duale GML/Laurylacetat-Permeationsverstärker wird in einer permeationsverstärkenden Menge (d. h. einer Menge, welche eine erhöhte Permeabilität der Applikationsstelle auf den Wirkstoff liefert) während eines vorbestimmten Zeitraumes zugeführt.

Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist eine Vorrichtung, wie die, in Fig. 3 veranschaulicht ist (mit oder ohne einer Steuermembran), worin der Speicher 22 30 bis 80 Gew.-% Polymer (vorzugsweise EVA mit einem Vinylacetatgehalt von 40%), 0,1 bis 30 Gew.-% Wirkstoff, 1 bis 40 Gew.-% GML und 1 bis 40 Gew.-% Laurylacetat umfaßt. Die zwischengeschaltete Klebstoffschicht 28 umfaßt einen Klebstoff, welcher mit dem Permeationsverstärker kompatibel ist. Eine besonders bevorzugte Ausführungsform ist eine wie oben beschriebene Vorrichtung, in welcher die Permeationsverstärkermischung aus Glycerinmonolaurat und Laurylacetat 20% GML und 12% Laurylacetat umfaßt.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Matrixsystem, wie das, das in Fig. 4 veranschaulicht ist, worin die Matrix 40 bis 90 Gew.-% Polymer (vorzugsweise ein Polysiloxanklebstoff) 0,1 bis 25 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon, 0,1 bis 30 Gew.-% Wirkstoff, 1 bis 30 Gew.-% GML und 1 bis 30 Gew.-% Laurylacetat umfaßt.

Die Vorrichtungen dieser Erfindung können zur wirksamen Abgabe bzw. Zufuhr eines Wirkstoffes über einen verlängerten Zeitraum von bis zu 7 Tagen oder länger ausgestaltet sein. 7 Tage sind im allgemeinen das maximale Zeitlimit für einen Einsatz einer einzigen Vorrichtung, da die Hautstelle durch eine Verschlusdauer von mehr als 7 Tagen nachteilig beeinflußt wird. Wenn es erforderlich ist, eine Wirkstoffzufuhr von mehr als 7 Tagen zu erhalten (beispielsweise wenn ein Hormon zur Empfängnis verhütenden Wirkung angewendet wird), wird, wenn eine Vorrichtung für ihre wirksame Zeitdauer auf der Haut angebracht war, diese durch eine frische Vorrichtung ersetzt, vorzugsweise auf einer anderen Hautstelle.

Die transdermalen therapeutischen Vorrichtungen der vorliegenden Erfindung werden durch eine im Stand der Technik bekannte Weise hergestellt, wie jenen Verfahrensweisen, die beispielsweise in den Patenten zu transdermalen Vorrichtungen, die vorangehend aufgelistet sind, beschrieben sind. Die folgenden Beispiele werden angegeben, um die Durchführung der vorliegenden Erfindung zu veranschaulichen.

BEISPIEL 1

Die Wirkung von verschiedenen Permeationsverstärkermischungen auf den transdermalen Fluß von Alprazolam wurde untersucht. Die Wirkstoff/Permeationsverstärker-Speicher wurden durch Vermischen von Ethylenvinylacetat mit einem Vinylacetatgehalt von 40% ("EVA 40", USI Chemicals, Illinois) in einem Innenmischer (Typ Brabender) bis zum Schmelzen EVA-40-Pellets hergestellt. Alprazolam, GML, Glycerinmonooleat (GMO), Laurylacetat (Penta International Corp., Livingston, NJ), Lauryllactat und Myristyllactat wurden wie in Tabelle 1 gezeigt zugegeben. Das Gemisch wurde vermischt, abgekühlt und zu einem 0,127 mm dicken Film kalandriert.

Der Film wurde dann auf einen Medpar®-Träger (3M, St. Paul, Mn) auf eine Seite auflaminiert und ein Acrylat-Kontaktklebstoff (3M Acrylic MSP 041991P) auf die andere Seite. Das Laminat wurde dann unter Verwendung eines Stahllochers bzw. einer Stahlstanze zu 2,54 cm² großen Kreisflächen geschnitten.

TABELLE 1

Wirkstoff/Permeationsverstärker-Speicherzusammensetzung (Gew.-%)

FORMULIERUNG	GEW.-%
Alprazolam/GML/Laurylacetat/EVA 40	15/20/12/53
Alprazolam/GML/Lauryllactat/EVA 40	15/20/12/53
Alprazolam/GML/Lauryllactat/EVA 40	15/13/27/45
Alprazolam/GMO/EVA 40	15/30/55
Alprazolam/GMO/Lauryllactat/EVA 40	15/20/12/53
Alprazolam/GMO/Myristyllactat/EVA 40	15/20/12/53

Kreisförmige Stücke von Humanepidermis wurden auf das Rezeptorfeld von horizontalen Permeationszellen befestigt, wobei die Hornschicht (Stratum corneum) zum Donorfeld der Zelle gerichtet ist. Die Freigabeabdeckung des La-

minates wurde entfernt und die Systeme wurden über der Seite der Hornschicht der Epidermis zentriert. Das Donorfeld wurde dann mit dem Rezeptorfeld zusammengeklebt. Ein bekanntes Volumen von Rezeptorlösung (20 ml, 0,01 M Kaliumphosphat, pH 6 + 2% Isopropylalkohol) wurde bei 35°C äquilibriert und in das Rezeptorfeld eingebracht. Luftblasen wurden aus dem Rezeptorfeld entfernt, die Zelle wurde verschlossen in einen Wasserbad-Schüttler bei 35°C gestellt.

Bei vorgegebenen Zeitintervallen wurde die gesamte Rezeptorlösung aus den Zellen entfernt und durch ein gleiches Volumen einer vorher bei 35°C äquilibrierten frischen Rezeptorlösung ersetzt. Die Rezeptorlösungen werden in verschlossenen Gefäßen bei 4°C bis zur Untersuchung auf den Alprazolamgehalt durch Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC) aufbewahrt. Aus der Wirkstoffkonzentration und dem Volumen der Rezeptorlösungen, dem Bereich der Permeation und dem Zeitintervall wurde der Fluß des Wirkstoffes durch die Epidermis wie folgt berechnet: $(\text{Wirkstoffkonzentration} \times \text{Rezeptorvolumen}) / (\text{Bereich} \times \text{Zeit}) = \text{Fluß} (\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h})$. Die transdermalen Flüsse bzw. Flüsse durch die Haut von verschiedenen Systemen sind in Fig. 5 gezeigt. Wie in der Fig. 5 gezeigt ist, erreichte das System, das die GML/Laurylacetat-Permeationsverstärkermischung umfaßt, den größten Fluß von Alprazolam durch Haut.

BEISPIEL 2

Die Wirkung von GML und verschiedenen Verschnittmitteln auf den transdermalen Fluß von Oxybutynin wurde bestimmt. Die Wirkstoff/Permeationsverstärker-Speicher mit den in Tabelle 2 gezeigten Zusammensetzungen wurden durch das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren hergestellt.

TABELLE 2

Wirkstoff/Permeationsverstärker-Speicherzusammensetzung (Gew.-%)

WIRKSTOFFSPEICHER	GEW. - %
Oxybutyninbase/GML/EVA	25/20/55
Oxybutyninbase/GML/Ceraphyl 31/EVA	25/20/12/43
Oxybutyninbase/GML/Lauryllactat/EVA	25/20/12/43
Oxybutyninbase/GML/Methyllaurat/EVA	25/20/12/43
Oxybutyninbase/GML/Laurylacetat/EVA	25/20/12/43

Die Wirkstoffbehälter wurden auf einen wasserdampfdurchlässigen Spinnvlies Sontara®-Polyesterträger (Code 80632B, DuPont, Wilmington, DE) auf einer Seite und eine 0,0254 mm dicke Celgard®-Filmbandschicht (Hoechst Celanese, Charlotte, NC) (mikroporöses Polypropylen) auf die andere Seite laminiert. Das Laminat wurde dann unter Verwendung einer Stahlstanze in 1,98 cm² große Kreisflächen geschnitten. Die ausgestanzten Systeme wurden dann gewogen und zum Äquilibrieren in einen Ofen bei 35°C gebracht.

Die transdermalen Permeationsgeschwindigkeiten von Oxybutynin durch Humanepidermis im in vitro-Test von den oben beschriebenen Systemen wurden bestimmt. Die untersuchten Systeme wurden abgedeckt, so daß nichts von der Vorrichtung, mit Ausnahme der die Haut kontaktierenden Oberfläche, der Rezeptorlösung ausgesetzt war. Für jedes untersuchte System wurde die Freigabeabdeckung entfernt und die Freigabeoberfläche für Oxybutynin wurde auf der Seite der Hornschicht (Stratum corneum) einer Scheibe von Humanepidermis zentriert und angeordnet, die eben vor der Verwendung trocken und sauber abgezogen worden ist. Die überschüssige Epidermis wurde um die Vorrichtung gewickelt.

Die Anordnung wurde dann auf die flache Seite eines Teflon®-Halters eines Freigabemengestabes unter Verwendung eines Draht- und Nylongitters angebracht. Der Stab mit dem angebrachten bzw. befestigten System wurde in ein 50 cm³ Teströhrchen, das mit einem bekannten Volumen Rezeptorlösung gefüllt war (0,05 M Phosphatlösung, pH 6,0), eingebracht. Ein konstantes senkrecht Rühren wurde erreicht, indem der Stab an einen Querstab angebracht wurde, der mit einem Rührer verbunden ist, der den Stab und das System senkrecht in dem Testrohr pendelt bzw. hin- und herbewegt. Die Rezeptorlösung wurde bei 35°C gehalten.

Zu gegebenen Zeitintervallen wurde die gesamte Rezeptorlösung aus dem Testrohr entfernt und durch ein gleiches Volumen vorher bei 35°C äquilibrierter frischer Rezeptorlösung ersetzt. Die Rezeptorlösungen wurden in verschlossenen Gefäßen aufbewahrt und bis zur Untersuchung auf den Oxybutynin-Gehalt durch HPLC eingefroren.

Der transdermale Fluß von Oxybutynin durch Humanepidermis von diesen Systemen ist in Fig. 6 gezeigt. Wie in Fig. 6 dargestellt ist, war der sich ergebende Hautfluß der GML/Laurylacetat-Formulierung größer als der von GML alleine.

BEISPIEL 3

Systeme, welche Permeationsverstärkermischungen von GML/Laurylacetat umfassen, wurden mit Systemen verglichen, welche Mischungen von GML/Lauryllactat umfassen, um die Wirkung auf den transdermalen Fluß von Alprazolam zu beobachten. Wirkstoff/Permeationsverstärker-Speicher mit in Tabelle 3 gezeigten Zusammensetzungen wurden durch die in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Die Speicherformulierungen wurden dann zu Untersuchungen des transdermalen Flusses unter Verwendung der gleichen Vorrichtung und in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren verwendet. Die Wirkung der Konzentration von GML, Laurylacetat und Lauryllactat auf den Fluß von Alprazolam durch Humanepidermis von EVA 40-Monolithen bei 35°C ist in Fig. 7 gezeigt. Wie in Fig. 7 dargestellt, lieferte die GML/Laurylacetat-Mischung einen überlegenen Fluß von Alprazo-

lam durch Haut von bis zum Dreifachen desjenigen einer GML/Lauryllactat-Mischung. Die 15/25-Mischung von GML/Laurylacetat erreichte den Fluß mit stabilem Zustand (Steady-State-Fluß) am schnellsten.

TABELLE 3

Wirkstoff/Permeationsverstärker-Speicherzusammensetzung (Gew.-%)

FORMULIERUNG	GEW. -%
Alprazolam/GML/Laurylacetat/EVA 40	15/20/12/53
Alprazolam/GML/Laurylacetat/EVA 40	15/13/27/45
Alprazolam/GML/Laurylacetat/EVA 40	15/15/25/45
Alprazolam/GML/Lauryllactat/EVA 40	15/20/12/53
Alprazolam/GML/Lauryllactat/EVA 40	15/13/27/45
Alprazolam/GML/Lauryllactat/EVA 40	15/15/25/45
Alprazolam/EVA 40	15/85

BEISPIEL 4

Wirkstoff/Permeationsverstärker-Speicher wurden unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 3 hergestellt, wobei Alprazolam durch Testosteron ersetzt wurde. Die Zusammensetzung der Wirkstoffspeicher ist in Tabelle 4 gezeigt.

TABELLE 4

Wirkstoff/Permeationsverstärker-Speicherzusammensetzung (Gew.-%)

FORMULIERUNG	GEW. -%
Testosteron/GML/Laurylacetat/EVA 40	15/20/12/53
Testosteron/GML/Laurylacetat/EVA 40	15/13/27/45
Testosteron/GML/Laurylacetat/EVA 40	15/15/25/45
Testosteron/GML/Lauryllactat/EVA 40	15/20/12/53
Testosteron/GML/Lauryllactat/EVA 40	15/13/27/45
Testosteron/GML/Lauryllactat/EVA 40	15/15/25/45
Testosteron/EVA 40	15/85

Das im Beispiel 1 beschriebene Hautfluß-Experiment wurde für diese Systeme wiederholt, wobei als Rezeptorlösung 0,1% Phenol eingesetzt wurde. Die Wirkung der Konzentration von GML, Laurylacetat und Lauryllactat auf den Fluß von Testosteron durch Humanepidermis von EVA 40-Monolithen bei 35°C ist in Fig. 8 gezeigt.

BEISPIEL 5

Ein matrixartiges System gemäß Fig. 4 wurde nach dem folgenden Verfahren hergestellt. GML und Laurylacetat wurden in einer Polysiloxanlebstoff-Lösung (XT-4502, Dow Corning) vermischt. In einem getrennten Schritt wurde Polyvinylpyrrolidon (PVP) (Povidone, ISP Van Dyk, Bellevue, NJ) in Ethanol aufgelöst. Testosteron wurde dann der Ethanol/PVP-Lösung zugegeben und die resultierende Lösung wurde etwa 1 Stunde vermischt. Diese Lösung wurde dann zu der GML/Laurylacetat/Polysiloxan-Lösung zugegeben. Die resultierende Lösung wurde auf etwa 50°C erwärmt und für einige Stunden vermischt, bis eine feine weiße Dispersion erhalten wurde. Die Dispersion wurde dann auf einen Träger (CoTrans 9720, 3M) auf eine Naßdicke von etwa 0,254–0,4378 mm (10–17 mols) gegossen. Die Lösung wurde dann in einem Trockenofen bei 70°C für etwa 1 Stunde erwärmt. Der resultierende Guß war 0,0762–0,127 mm dick und wurde auf eine Freisetzungsabdeckung laminiert, 2,5 cm² große kreisförmige Stücke wurden dann abgestanzt und bei den in vitro-Hautfluß-Experimenten gemäß Beispiel 1 verwendet. Die Zusammensetzungen der nach diesem Verfahren hergestellten Formulierungen sind in Tabelle 5 gezeigt. Jede der Formulierungen enthielt Testosteron in einer die Sättigung übersteigenden Konzentration in der Matrix.

TABELLE 5

Matrixzusammensetzung (Gew.-%).

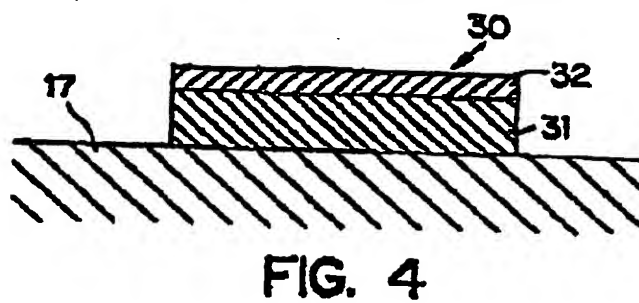
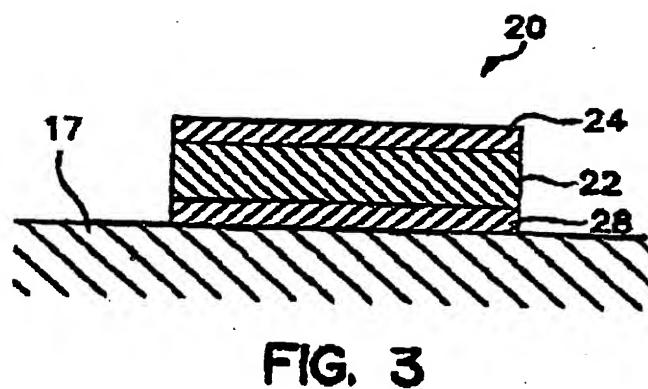
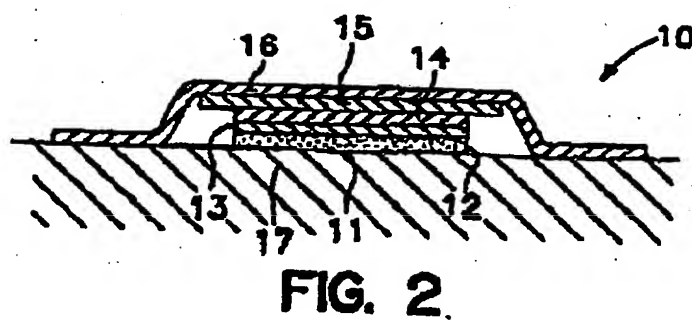
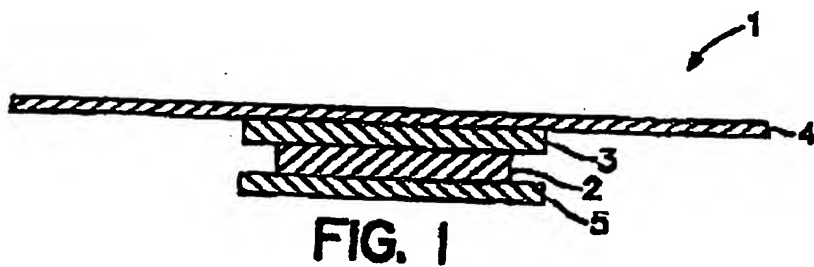
FORMULIERUNG	GEW. -%
GML/Laurylacetat/Testosteron/Polysiloxan	10/10/2/78
GML/Laurylacetat/PVP/Testosteron/Polysiloxan	10/10/10/2/68
GML/Laurylacetat/PVP/Testosteron/Polysiloxan	2/10/10/2/76
Testosteron/EVA 40	2/98

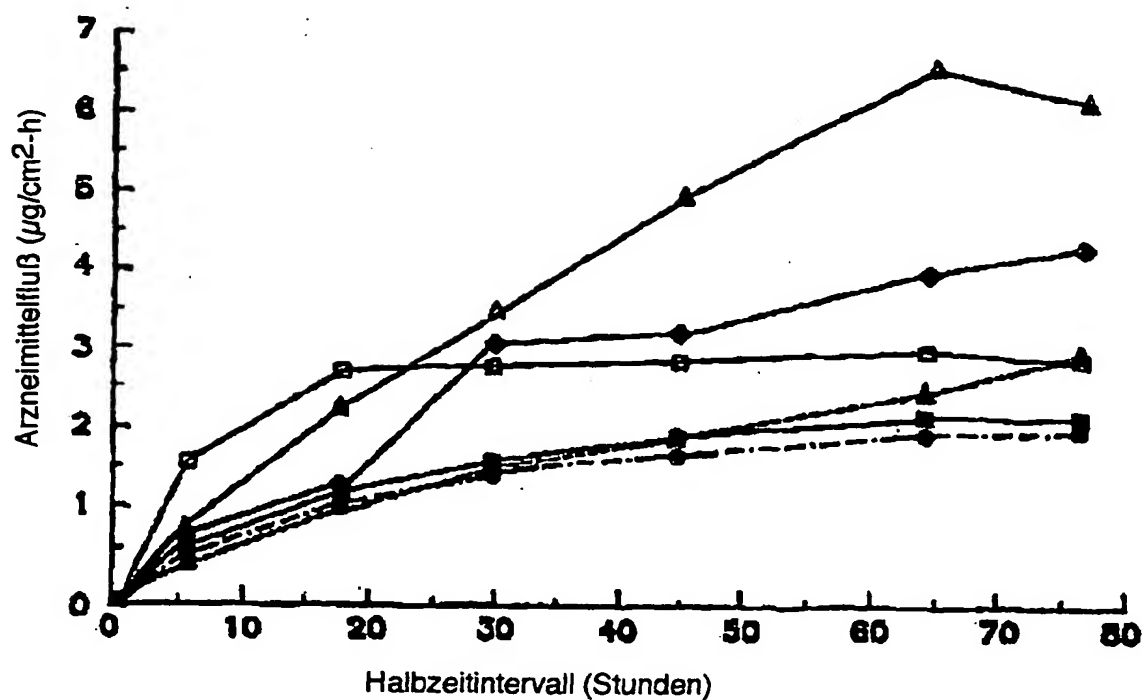
Das in Beispiel 1 beschriebene Hautfluß-Experiment wurde für diese Systeme wiederholt, indem die Rezeptorlösung durch 0,1% Phenol ersetzt wurde. Die Wirkung der Konzentration von GML und Laurylacetat auf den Fluß von Testosteron durch Humanepidermis aus Matrixsystemen bei 35° ist in Fig. 9 gezeigt. Wie aus Fig. 9 gesehen wird, resultierten Formulierungen, welche GML und Laurylacetat beinhalten, in einer 4- bis 10fachen Steigerung des Flusses im Vergleich zur EVA 40-Kontrolle ohne Verstärker.

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System zur Verabreichung wenigstens eines biologisch aktiven Wirkstoffs in einer therapeutisch wirksamen Menge durch Permeation durch die Haut oder Schleimhaut, welche dispergiert in einem Träger enthält:
 - (a) einen biologisch aktiven Wirkstoff und
 - (b) eine permeationsverstärkende Menge eines dualen Permeationsverstärkers, wobei die Permeationsverstärker Laurylacetat und ein Monoglycerid umfassen.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Monoglycerid Glycerinmonolaurat ist.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß seine Zusammensetzung 1 bis 30 Gew.-% Glycerinmonolaurat und 1 bis 30 Gew.-% Laurylacetat umfaßt.
4. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Laurylacetat eine Reinheit von wenigstens 97% aufweist.
5. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung des Trägers, des biologisch aktiven Wirkstoffs und der Permeationsverstärker eine Viskosität von 10^2 bis 10^6 Pa · s aufweist.
6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Viskosität 2×10^4 – 10^5 Pa · s ist.
7. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der biologisch aktive Wirkstoff und die dualen Permeationsverstärker in einer Matrix dispergiert sind.
8. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich eine undurchlässige Trägerschicht hinter der hautabgewandten Oberfläche der Matrix und eine Klebstoffschicht, die das transdermale therapeutische System auf der Haut hält, umfaßt.
9. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix aus einem polymeren Material, insbesondere einem Ethylenvinylacetat-Copolymer oder einem Silikonklebstoff, insbesondere einem Polysiloxanklebstoff besteht.
10. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix des weiteren 1 bis 30 Gew.-% eines Wasser absorbierenden Polymers umfaßt.
11. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Wasser absorbierende Polymer aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol und Polyaminoacrylaten besteht.
12. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der biologisch aktive Wirkstoff aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Oxybutynin, Testosteron und Nandrolon besteht.
13. Transdermales therapeutisches System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es als Pflaster ausgebildet ist.

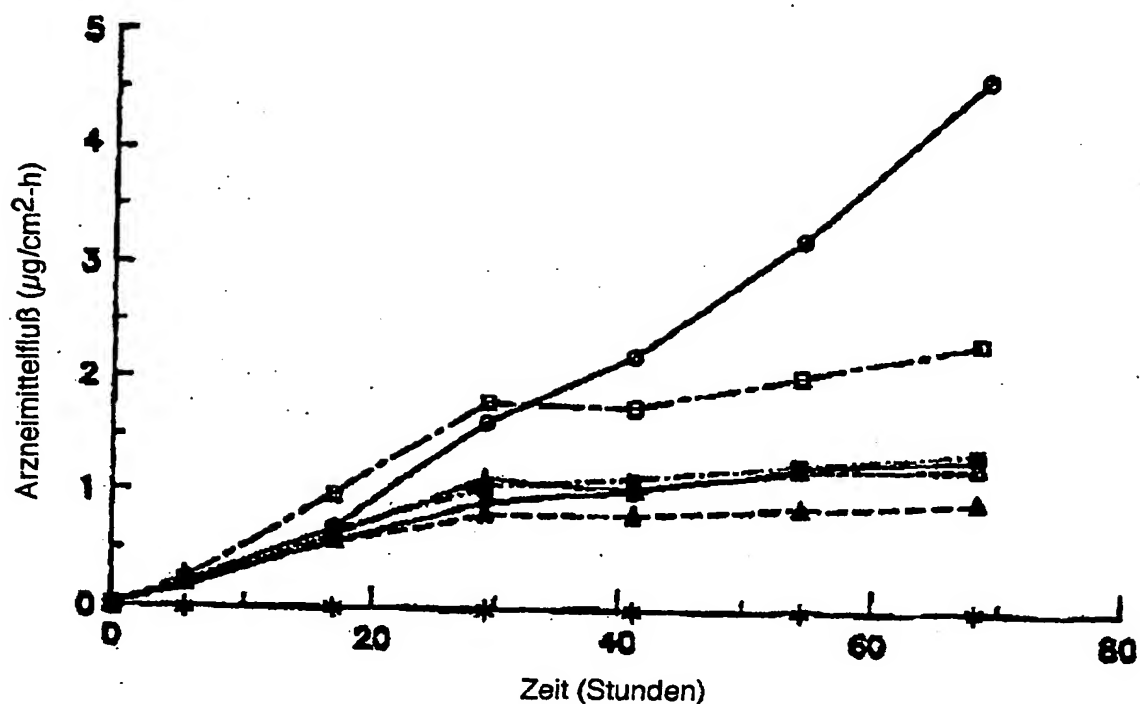
 Hierzu 6 Seite(n) Zeichnungen





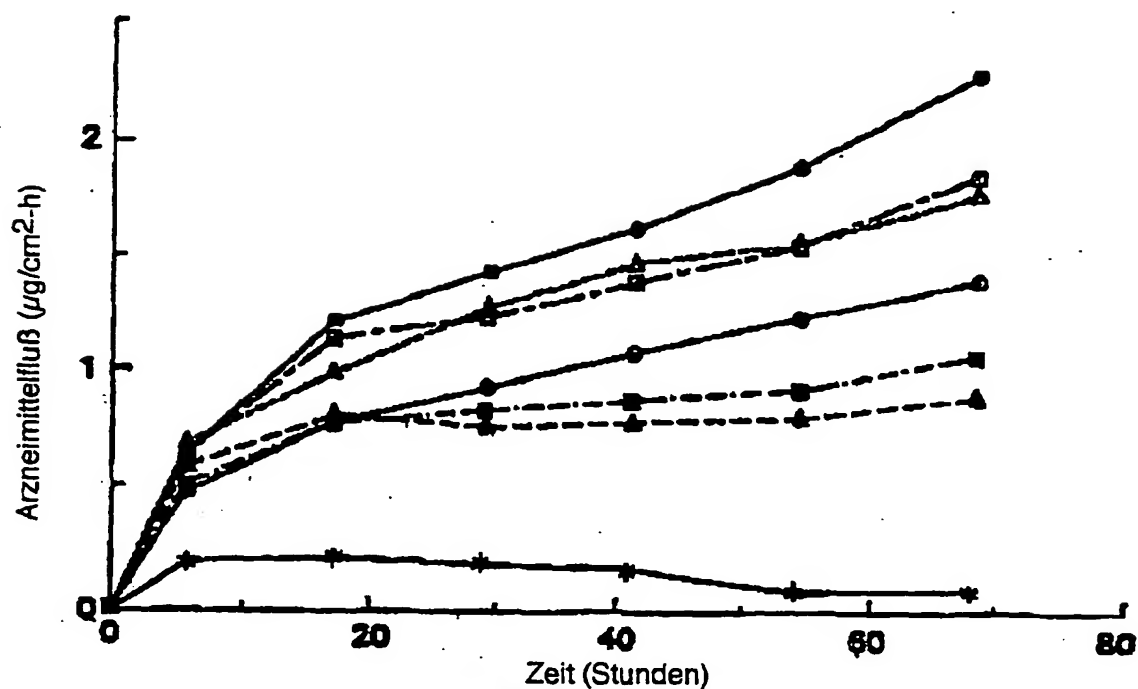
- ▲— APZ/GML/LA/EVA-40
15/20/12/53
- ◆— APZ/GML/LL/EVA-40
15/20/12/53
- APZ/GML/LL/EVA-40
15/13/27/45
- ▲— APZ/GMO/EVA-40
15/30/85
- APZ/GMO/LL/EVA-40
15/20/12/53
- APZ/GMO/ML/EVA-40
15/20/12/53

FIG. 5



- ALP/GML/LA/EVA40
15/20/12/53
- △— ALP/GML/LA/EVA40
15/13/27/45
- ALP/GML/LA/EVA40
15/15/25/45
- ALP/GML/LL/EVA40
15/20/12/53
- ▲— ALP/GML/LL/EVA40
15/13/27/45
- ALP/GML/LL/EVA40
15/15/25/45
- +— ALP/GML/LL/EVA40
15/0/0/85

FIG. 6



- TES/GML/LA/EVA40
15/20/12/83
- ▲— TES/GML/LA/EVA40
15/13/27/45
- TES/GML/LA/EVA40
15/15/25/45
- TES/GML/LL/EVA40
15/20/12/83
- ▲— TES/GML/LL/EVA40
15/13/27/45
- TES/GML/LL/EVA40
15/15/25/45
- +— TES/GML/LL/EVA40
15/0/0/85

FIG. 7

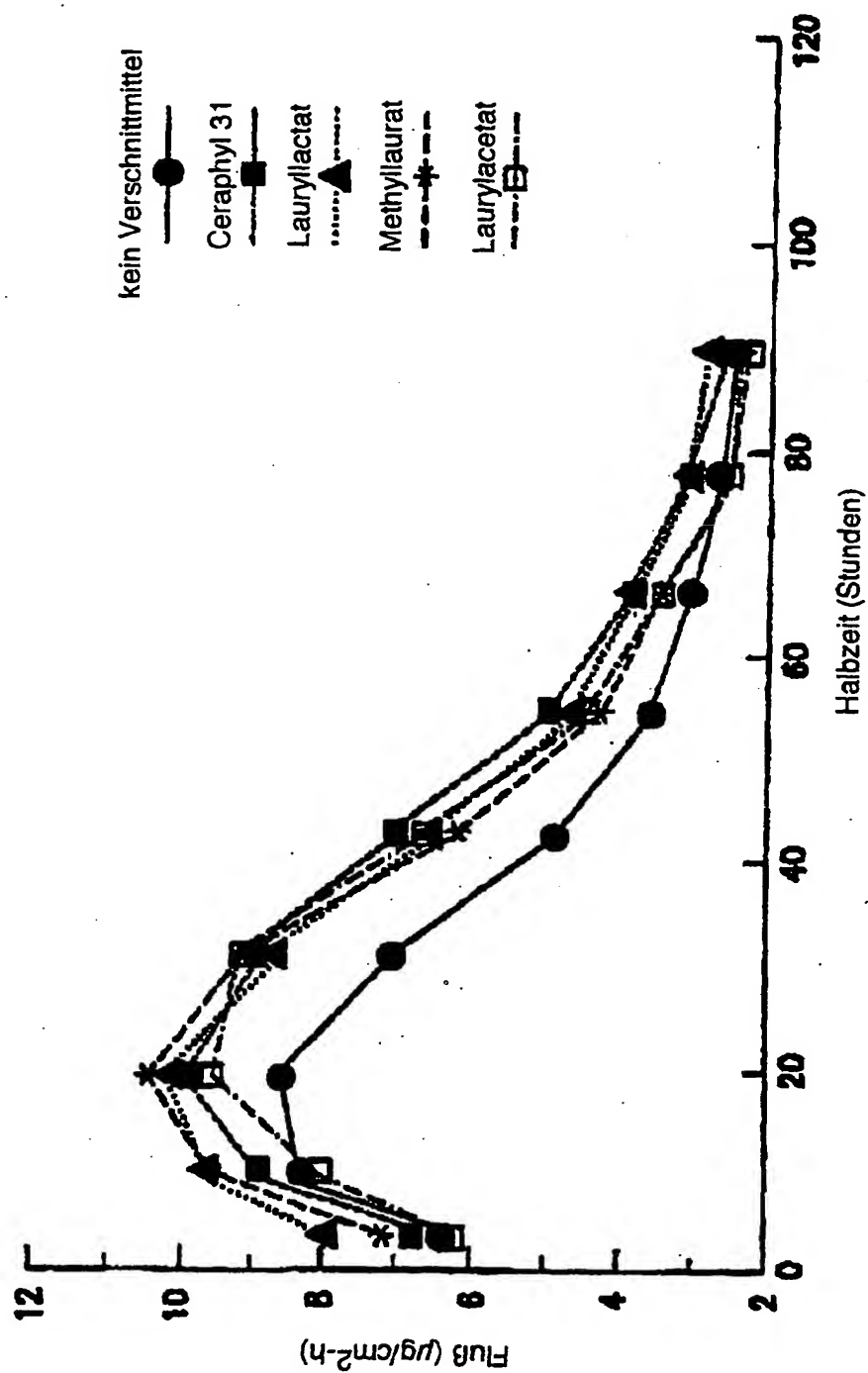


FIG. 8

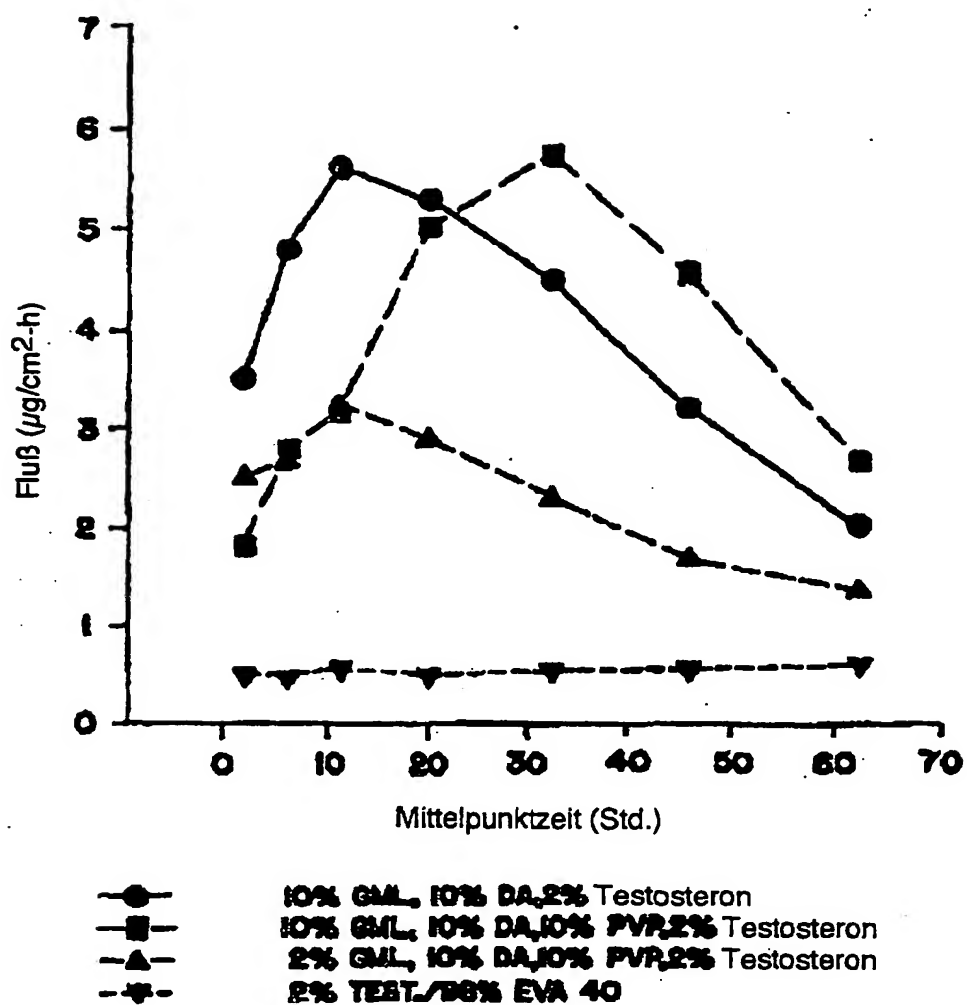


FIG. 9

THIS PAGE BLANK (USPTO)